

**VASTASYNTYNEIDEN VARHAISET GBS-INFEKTIOT
TAYS:SSA 2010–2013**

– seulontakäytännön muutoksen vaikutukset

Krista Kautiala

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Lokakuu 2014

Julkaistu Suomen Lääkärilehdessä nro 43/2014

KAUTIALA KRISTA: VASTSYNTYNEIDEN VARHAISET GBS-INFEKTIOT TAYS:SSA 2010-2013
– SEULONTAKÄYTÄNNÖN MUUTOKSEN VAIKUTUKSET

Kirjallinen työ, 17 s.
Ohjaaja: professori Jukka Uotila

Lokakuu 2014

Avainsanat: GBS-ehkäisystrategiat, GBS-viljely, mikrobilääkeprofylaksi

GBS on yleisin vastasyntyneiden sepsiksen ja meningiitin aiheuttaja. Suurin osa infektioista voidaan ehkäistä antamalla synnytyksen aikainen mikrobilääkeprofylaksi valituille synnyttäjille synnyttäjän riskitekijöiden tai osoitetun bakteerikantajuuden perusteella. Tässä tutkimuksessa selvitimme, kuinka siirtyminen riskitekijälähtöisestä ehkäisystrategiasta viljelyseulontaan vaikutti vastasyntyneiden varhaisten *Streptococcus agalactiae* -sepsisten esiintyvyyteen, äitien ja lasten infektiosairastavuuteen sekä antibioottien kulutukseen.

Tutkimus on kohorttitutkimus, jossa materiaalina olivat kaikki TAYS:ssa vuosina 2010–2011 sekä 2012–2013 synnyttäneet. Vastasyntyneiden varhaiset GBS -infektiot ja äitien ja lasten infektiodiagnoosit etsittiin Oberon- ja iPana -potilastietojärjestelmistä. Laboratorion tietojärjestelmistä selvitettiin seulontanäytteiden määrät, GBS -positiivisten äitien osuus sekä vastasyntyneiden GBS-positiiviset veriviljelyt. Profylaksin toteutumista arvioitiin synnytyssalin ja synnyttämättömien osaston G-penisilliinin kulutuksen avulla. Tutkimusaikana vastasyntyneillä todettujen varhaisten GBS-infektioiden taudinkuva ja hoitotulos sekä äitien riskitekijät selvitettiin potilastiedoista.

Varhaisia GBS-infektiotapauksia oli vuosina 2010–2011 kahdeksan ja vuosina 2012–2013 yksi. Varhaisen GBS-infektion esiintyvyys riskitekijälähtöisen ehkäisystrategian aikana oli 0,76 tuhatta elävänä syntynyttä lasta kohti, ja viljelyseulontaan siirtymisen jälkeen se pieneni tasolle 0,09/1000 (RR 8,3, 95 %:n LV 1,0–50). G-penisilliinin kulutuksen kasvun sivuilmiönä äitien infektiosairastavuus väheni.

Viljelyseulonta vaikuttaa olevan tehokkaampi kuin riskitekijälähtöinen ehkäisystrategia varhaisen GBS-infektion ehkäisyssä, joskin lisätutkimuksia tarvitaan. Seulontapohjaiseen ehkäisystrategiaan siirtyminen näyttää onnistuvan nopeasti.

SISÄLLYS

1. JOHDANTO	4
2. AINEISTO JA MENETELMÄT	6
3. TULOKSET	8
4. POHDINTA	13
LÄHTEET	17

1. JOHDANTO

B-ryhmän beetahemolyyttinen streptokokki (GBS, *Streptococcus agalactiae*) aiheuttaa vastasyntyneillä pneumoniam, meningiittiä ja bakteremiam. Vastasyntyneiden kuolleisuus invasiiviseen GBS-infektioon on 4–7 %, ja vaikeat ja yleistyneet infektiot voivat aiheuttaa mm. kuulon tai näön heikentymistä tai kehityshäiriöitä (1,2).

Raskaana olevista äideistä 10–30 % on GBS:n oireettomia kantajia ja heillä GBS on osa synnytyskanavan tai suoliston mikrobistoa (3). Bakteerin esiintyminen voi olla ajoittaista, ohimenevää tai kroonista (4). Varhaisessa tautimuodossa vastasyntynyt saa GBS-infektion äitinsä synnytyskanavasta. Noin puolet kaikista GBS-kantajien synnyttämistä lapsista saa tartunnan, mutta heistä vain 1–2 %:lle kehittyy kliininen infektio. Vastasyntyneen varhaista GBS-infektiota lisääviä riskitekijöitä ovat äidin nuori ikä, GBS-bakteriuria raskauden aikana, ennenaikainen synnytys, äidin synnytyksenaikainen kuume, pidentynyt aika kalvojen puhkeamisesta lapsen syntymään, äidin aiemman lapsen GBS-infektio tai äidin runsas GBS-kolonisaatio (3,4). Kuitenkin vain noin 40 % vastasyntyneiden GBS -infektioista esiintyy näissä riskiryhmissä. Vuosina 1995–2011 Suomessa invasiivisia varhaisia GBS-infektioita havaittiin vastasyntyneillä keskimäärin 33 tapausta vuodessa (vaihteluväli 22–57 tapausta/vuosi, ilmaantuvuus 0,4–1,0/1000 elävänä syntynyttä) (1).

Suurin osa varhaisista infektioista voidaan ehkäistä synnytyksen aikaisella mikrobilääkeprofylaksilla. Profylaksi tulisi aloittaa viimeistään neljän tunnin kuluttua synnytyksen käynnistymisestä. Suositeltu mikrobilääkeprofylaksi on G-penisilliini aloitusannoksella 5 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (KY) ja tämän jälkeen 2,5 miljoonaa KY joka neljäs tunti. Äidin tulisi saada vähintään kaksi annosta antibioottia ja hoitoa pitäisi jatkaa lapsen syntymään asti. Penisilliini on ensisijainen vaihtoehto, sillä se on kapeakirjoisempi kuin ampisilliini (2,5,6,7).

Varhaisen GBS-infektion ehkäisemiseksi on erilaisia strategioita. Riskitekijälähtöisessä strategiassa raskaana olevan naisen GBS-kantajuutta ei pyritäkään selvittämään, vaan synnytyksenaikainen mikrobilääkehoito annetaan riskitekijöiden perusteella. (8). Toinen strategia perustuu GBS:n

osoittamiseen viljelyllä tai pikatestillä. Bakteeriviljely (9) otetaan mahdollisimman myöhään loppuraskaudessa (viikoilla 35–37) emättimen alaosaan ja peräaukon suulta, jolloin mikrobilääke annetaan suunnatusti GBS-positiivisille synnyttäjille. Tätä aiemmin otetut näytteet eivät ole luotettavia synnytysketkellä. Pikatesti otetaan synnytyksen alkaessa tai lapsiveden mentyä. Käytetyimmät pikatestit perustuvat reaaliaikaiseen polymeerasiketjureaktioon (PCR) (3). Syksyllä 2013 ilmestyneessä Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen äitiysneuvolaoppaassa suositetaan bakteeriviljelyyn perustuvaa seulontaa kaikille synnyttäjille (10).

Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella otettiin käyttöön viljelyseulonta 1.1.2012, ja se laajeni alueen kaikkien kuntien kattavaksi toiminnaksi 1.1.2013. Tätä ennen käytössä oli riskitekijälähtöinen ehkäisystrategia. Riskitekijälähtöisen mikrobilääkityksen toteutuminen ei kuitenkaan helmikuussa 2012 tehdyn kyselyn mukaan (1) ollut täysin johdonmukaista ja kattavaa. Kyselyssä selvitettiin kaikkien sairaanhoitopiirien synnytystoiminnasta vastaavilta ylilääkäreiltä, millainen ehkäisystrategia heillä on käytössä ja millaiset ovat heidän käsityksensä eri strategioiden hyvistä ja huonoista puolista. Suurin osa haastatelluista kannatti yleistä seulontaa sen selkeyden ja tehokkuuden vuoksi. Riskitekijälähtöistä strategiaa pidettiin epämotivoivana, sillä suuri osa GBS-kantajista jää ilman mikrobilääkeprofylaksiaa ja toisaalta moni GBS-negatiivinen äiti saa turhaan mikrobilääkkeitä. Viljelyyn kriittisesti suhtautuvat perustelivat kantaansa taudin vähäisellä esiintyvyydellä Suomessa, mikrobilääkkeiden lisääntyvällä käytöllä ja sillä, että kyseessä ei ole suuri kansanterveydellinen ongelma (1).

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, miten siirtyminen riskitekijälähtöisestä ehkäisystrategiasta viljelyseulontaan on vaikuttanut varhaisen GBS-infektion esiintyvyyteen sekä G-penisilliinin ja kefuroksiimin kulutukseen Tampereen yliopistollisessa sairaalassa. Lisäksi tutkittiin, oliko muuttuneella antibioottien kulutuksella vaikutusta synnyttäjien äitien ja vastasyntyneiden muuhun infektiosairastavuuteen.

2. AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimusajanjaksoimme oli 1.1.2010–31.12.2013. Tutkimme seulontanäytteiden määrän ja GBS-positiivisten äitien osuuden kehitystä. Nämä tiedot saatiin laboratorion tietojärjestelmästä.

Synnytyssalin ja synnyttämättömien osaston G-penisilliinin kulutuksen kehityksellä selvitettiin antibioottiprofylaksin toteutuminen. Varhainen GBS-infektio määriteltiin tässä tutkimuksessa veriviljelypositiiviseksi sepsikseksi, joka alkoi alle seitsemän vuorokauden iässä.

Lasten varhaiset GBS-infektiot (ICD-10-koodi P36.0) etsittiin osaston poistoilmoituksista ja iPANA-potilastietojärjestelmästä, ja tiedot varmistettiin vastasyntyneiden osaston manuaalisista muistiinpanoista. Ajanjakson GBS-veriviljelypositiiviset lapset tarkistettiin myös laboratorion tietojärjestelmästä. Tämän perusteella kaksi vuosina 2010–2011 syntynyttä lasta suljettiin pois analyysistä. He olivat saaneet diagnoosin P36.0, mutta heidän veriviljelynsä oli negatiivinen, eikä jälkikäteen tehtyjä diagnooseja pidetty oikeutettuina. Lasten muista infektioista tarkastelimme muiden sepsisepäilyjen (P36) ja muiden perinataalivaiheelle ominaisten infektioiden (P39) määrän kehitystä.

Analysoimme myös kaikki ajanjaksolla ilmenneet varhaiset GBS-infektiot tausta- ja riskitietojen suhteen. Äitien potilastiedoista etsittiin GBS-infektion riskitekijöitä ja selvitettiin, oliko äiti saanut mikrobilääkeprofylaksin. Vastasyntyneiden potilastiedoista tarkistettiin taudinkuva ja hoitotulos. Varhaisen GBS-infektion esiintyvyys laskettiin jakamalla sairaiden vastasyntyneiden määrä elävänä syntyneiden lukumäärällä.

Äitien infektiosairastavuuden kehitystä arvioitiin tarkastelemalla lapsivuodeajan sepsiksien (O85), muiden synnytyksen jälkeisten sukupuolielinten infektioiden (O86.0), haavainfektioiden (O86.1) ja muiden lapsivuodeajan infektioiden (O86.8) määrän kehitystä tutkimusajanjaksolla. Äitien infektiosairastavuutta arvioimme lisäksi lapsivuodeosastojen kefuroksiimin kulutuksen avulla. Sairastavuuden erojen tilastollinen merkitsevyys tutkittiin X^2 -testillä. Lisäksi laskettiin riskisuhde (RR) ja sen 95 %:n luottamusväli.

Vastasyntyneiden infektionäytteidenottokäytäntöjen mukaan verta otetaan 1 ml aerobipulloon. Kaikilla toimenpiteeseen osallistujilla on suu-nenäsuojat ja näytteenottajalla steriilit käsiin. Pistopaikka pyyhitään desinfektioaineella useita kertoja ja ennen pistoa ihon annetaan kuivua. Likvorinäyte pyritään ottamaan kaikissa sepsisepäilyissä, mikäli lapsen yleistila ei estä näytteenottoa.

Riskitekijälähtöinen ehkäisystrategia oli käytössä 1.1.2012 asti. Sen mukaan synnytyksenaikainen antibioottilääkitys annettiin ennenaikaisesti synnyttävälle sekä niille synnyttäjille, joilla lapsivedenmenosta oli kulunut yli 18 tuntia. GBS-näytteitä otettiin tuolloin synnytysvastaanotolla ennenaikaisesti supistelevilta sekä satunnaisesti myös neuvola-asiakkailta, ja mikäli positiivinen näytetulos oli käytettävissä, annettiin profylaksi. Samankaltainen käytäntö on ollut useimmissa Suomen synnytysairaaloissa. Viljelyyn perustuvan ehkäisystrategian aikana GBS-näytteet otettiin emättimen ulkosuulta ja peräaukosta joko neuvolassa tai laboratoriokeskuksen näytteenottopisteissä raskausviikoilla 35–37. Jos näytettä ei ollut otettu tai sen vastaus ei ollut tiedossa, sovellettiin riskitekijälähtöistä ehkäisystrategiaa. Penisilliinille allergisille annettiin yleensä kefuroksiimia tai joskus klindamysiiniä.

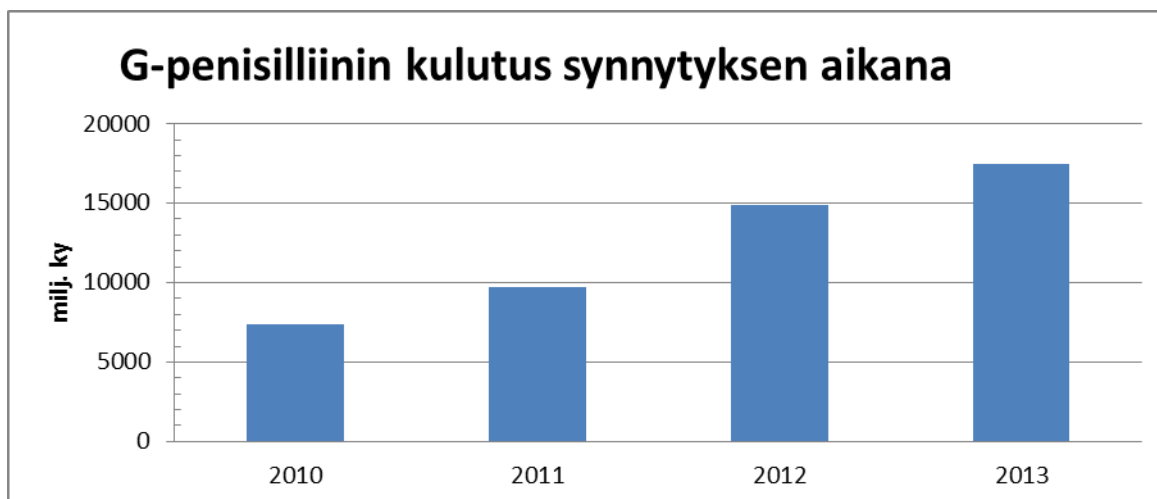
3. TULOKSET

FI-StrBVi-näytteiden määrä kasvoi huomattavasti, kun viljelyseulonta otettiin käyttöön Pirkanmaalla (taulukko 1). Seulonnan kattavuus laajeni vuoden 2010 44 %:sta kahdessa vuodessa 90 %:iin. Samalla myös positiivisten näytteiden osuus kasvoi 16,3 %:sta 19,1 %:iin. Vuoden 2013 syyskuun loppuun mennessä seulonta kattoi jo lähes 100 % Pirkanmaan raskaana olevista naisista. Seulonnan kattavuus on siis parantunut ajan myötä ja on jo käytännössä lähes täydellinen.

Taulukko 1. Tehdyt GBS -viljelyt ja positiivisten tulosten osuudet.

Vuosi	Synnyttäneiden lkm	Näytteitä otettu	Viljely tehty %	GBS -positiivisia näytteitä %
2010	5114	2254	44	16,3
2011	5178	2656	51	16,0
2012	5469	4914	90	19,5
2013	5213	5133	98	19,1

Synnytyksenaikainen G-penisilliinin kulutus kasvoi selvästi yleiseen seulontastrategiaan siirtymisen jälkeen (kuvio 1). Vuonna 2010 G-penisilliinin kulutus oli 144 miljoonaa KY sataa synnytystä kohden, kun taas vuonna 2012 kulutus oli jo 272 miljoonaa KY/100 synnytystä. Kulutus oli edelleen kasvussa vuonna 2013. G-penisilliinin kulutus GBS-positiivista synnyttäjää kohden oli vuonna 2013 marraskuun loppuun mennessä noin 17 miljoonaa KY. Luvussa on oletettu, että kaikki synnytyssalissa ja synnyttämättömien osastoilla kulutettu G-penisilliini on annettu GBS-positiivisille äideille. Myös hukkaan mennyt penisilliini on mukana luvussa. Tietoomme ei ole tullut haittavaikutuksia lisääntyneestä antibioottien käytöstä.



Kuvio 1. G-penisilliinin kulutus synnytyssalissa ja synnyttämättömien osastoilla TAYS:ssa 1.1.2010–31.12.2013.

TAYS:ssa hoidettiin vuosina 2010 ja 2011 yhteensä 10 292 synnytystä (näistä 215 monisikiösynnytystä) ja elävänä syntyi 10 470 lasta. Lapsista kahdeksan sai varhaisen GBS-infektion. GBS-infektion esiintyvyys oli siis 0,76/1000 elävänä syntyneitä ennen seulontakäytännön muutosta (1,15/1000 vuonna 2010 ja 0,38/1000 vuonna 2011). Vuosina 2012 ja 2013 TAYS:ssa hoidettiin 10 682 synnytystä (näistä 196 monisikiösynnytystä) ja elävänä syntyi 10 858 lasta. Varhaisen GBS-infektion esiintyvyys yleisen seulonstrategian käyttöönoton jälkeen oli 0,09/1000 elävänä syntyneitä lasta. Ero on tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,017$; RR 0,83, 95 %:n LV 1,0–50). Seulontakäytännön muutoksen jälkeen tuli ilmi vain yksi varhainen GBS-infektio. Lapsen äiti ei ollut osallistunut viljelyseulontaan, mutta synnytyksen yhteydessä otettiin viljelynäyte. Vastauksen ja riskitekijöiden puuttuessa hän ei saanut antibioottiprofylaksia. Vastasyntyneiden muiden infektioiden määrässä ei ole tapahtunut muutosta viljelyseulontaan siirtymisen jälkeen (taulukko 2).

Taulukko 2. Lasten infektiodiagnoosit lukumäärä ja %-osuus elävänä syntyneistä 1.1.2010–31.12.2013.

Vuosi	P36.0 GBS -sepsis	P36 Muu sepsis tai sen epäily	P39 Perinataali-infektio tai sen epäily
2010	6 (0,12 %)	72 (1,4 %)	296 (5,7 %)
2011	3 (0,06 %)	121 (2,3 %)	206 (3,9 %)
2012	0 (0,0 %)	71 (1,3 %)	346 (6,2 %)
2013	1 (0,02 %)	89 (1,7 %)	267 (5,0 %)

Tutkimusaikana äitien synnytyksenjälkeiset infektiot vaikuttivat vähenevän seulonstrategian muutoksen jälkeen (taulukko 3). Sepsikset vähenivät noin 30 % ($p = 0,048$) ja myös äitien

kokonaisinfektiosairastavuus väheni ($p = 0,013$). Kefuroksiimin kulutus lapsivuodeosastoilla pysyi melko samalla tasolla 2010–2012. Vuonna 2013 kefuroksiimin käyttö kuitenkin kääntyi pieneen laskuun (kuvio 2).

Taulukko 3. Synnyttäneiden äitien lapsivuodeajan infektioiden lukumäärä ja (%-osuus synnyttäjistä) Taysissa 1.1.2010–31.12.2013.

Vuosi	O85 Lapsivuodeajan sepsis	O86.0 Synnytystoimenpiteen jälkeinen haavainfektio	O86.1 Muu synnytyksen jälkeinen sukupuolielinten infektio	O86.8 Muu lapsivuodeajan infektio	Synnyttäneiden infektiodiagnoosit yhteensä
2010	30 (0,59 %)	23 (0,4 %)	9 (0,2 %)	6 (0,1 %)	68 (1,3 %)
2011	30 (0,58 %)	10 (0,2 %)	27 (0,5 %)	4 (0,1 %)	71 (1,4 %)
2012	19 (0,35 %)	12 (0,2 %)	16 (0,3 %)	5 (0,1 %)	52 (0,95 %)
2013	23 (0,44 %)	6 (0,1 %)	18 (0,4 %)	6 (0,1 %)	53 (1,0 %)



Kuvio 2. Kefuroksiimin kulutus sataa synnyttäjää kohden lapsivuodeosastoilla TAYS:ssa 1.1.2010–31.12.2013.

Tutkimusajankohtana yhteensä yhdeksän vastasyntynyttä sairasti GBS-infektion. Näiden lasten äideistä seitsemältä oli otettu GBS-näyte 1–2 vuorokautta ennen lapsen syntymää, mutta kenenkään tutkimusvastaus ei ollut tiedossa ennen synnytystä. Äideistä kaksi sai mikrobilääkeprofylaksin, mutta kummallakaan äideistä mikrobilääkeprofylaksi ei toteutunut täysin suositusten mukaisesti. Toinen äideistä oli allerginen penisilliinille ja sai yhden klindamysiiniannoksen neljä tuntia ennen lapsen syntymää, ja toinen äideistä sai metronidatsolia tunti ennen lapsen syntymää. Metronidatsolilla ei ole tehoa streptokokkeihin.

Lasten oireet alkoivat varhain, joko heti syntymän jälkeen tai viimeistään kahden vuorokauden sisällä syntymästä (taulukko 4). Ensioireina oli käsittelyarkuutta, itkuisuutta, lämpöilyä ja hengityksen vaikeutumista (rohisevaa, narisevaa, ponnistavaa). Lapsista kolmella oli sepsiksen lisäksi meningiitti. Lasten C-reaktiivinen proteiini (CRP) oli suurimmillaan keskimäärin 68 mg/l (vaihteluväli 25–155 mg/l). Lapsista kolmella leukosyyttien kokonaismäärä oli hoitoon tullessa alle $5 \times 10^9/l$. Kahdella heistä leukosyytit normalisoituivat kahden vuorokauden kuluessa. Kolmannella, raskausviikolla 37 syntyneellä lapsella oli voimakas granulositytopenia, metabolinen asidoosi ja hypotensio. Hän kuoli GBS-sepsiksen aiheuttamaan septiseen sokkiin.

Kenellekään eloon jääneistä lapsista ei jäänyt pysyviä haittoja taudin seurauksena. Yksi meningiitin sairastaneista lapsista käytti poikkeavan EEG:n vuoksi epilepsialääkitystä viiden kuukauden ikään asti, minkä jälkeen hänenkin kehityksensä on jatkunut ikätasoisena.

Taulukko 4. Tutkimusajanjakson vastasyntyneiden GBS -tapaukset.

Taulukko 4. Tutkimusajanjakson vastasyntyneiden GBS -tapaukset.					
	Riskitekijät GBS -infektioille ja äidin kliininen tausta	Aika lapsivedenmenosta syntymään (h)	Äidille annettu mikrobiolääkeprofylaksi	Lapsen oireet, löydökset ja ennuste	
Tapaus 1	Ei klinisiä riskitekijöitä; ennenaikainen sikiökalvojen repeäminen h 38+6. Kiireellinen sektio pysähtyneen synnytyksen vuoksi h39+0.	17,3	Ei annettu	Kivulias, itkuinen, käsittelyarka. Hengitys tihtynyt. Kohtausoireina raajojen jäykistelyä. Veren, likvorin ja korvan bakteeriviljelyt GBS -positiiviset. Ei pysyviä haittoja.	
Tapaus2	Ei klinisiä riskitekijöitä; 3 kuukauden takainen GBS -viljelytulos positiivinen. Äidillä alkuraskaudessa alkoholin ja lääkkeiden käyttöä. Kiireellinen sektio h40+1.	7,8	1 annos penisilliiniä 5 tuntia ennen syntymää	Kivulias, itkuinen, käsittelyarka. Jänteisyys alentunut, hengitys ponnistavaa. Veren ja likvorin bakteeriviljelyt jäävät negatiivisiksi. Ei pysyviä haittoja.	
Tapaus 3	Ennenaikainen sikiökalvojen puhkeaminen h 41+2. Alatiesynnytys h41+3.	24,6	1 annos klindamysiiniä 4 tuntia ennen syntymää	Itkuinen, käsittelyarka. Veren ja korvan bakteeriviljelyt GBS -positiiviset. Ei pysyviä haittoja.	
Tapaus 4	Ei tiedossa olevia riskitekijöitä. Alatiesynnytys h38+6.	12,2	Ei annettu	Kivulias, itkuinen. Veren ja virtsan bakteeriviljelyt GBS -positiiviset. Ei pysyviä haittoja.	
Tapaus 5	Ennenaikainen synnytys alateitse h26+5. Korionamnioniitti.	0,05	Ei annettu	Kärttyinen, itkuinen. Lämpöilevä. Tihtynyt hengitys. Veriviljelyssä GBS ja staphylococcus species. Sairasti myös late-onset GBS -infektion. Ei pysyviä haittoja.	
Tapaus 6	Sikiökalvojen repeytyminen h36+5. Äidin synnytyksen aikainen kuume ja CRP 15,4. Korionamnioniitti. Lapsivedenmenosta syntymään 55 tuntia. Kiireellinen sektio h37+0.	55,7	Annettu 1 annos metronidatsolia tunti ennen syntymää, tämän jälkeen aloitettu myös kefuroksiimi.	Heti synnyttävä vauva, jänteisyys alentunut, hengitys ponnistavaa. Takykardia ja hypotensio. Pulmonaalihypertensio. Kuume. Verin ja likvorin bakteeriviljelyt GBS -positiiviset. Kuoli 2vrk iässä.	
Tapaus 7	Ennenaikainen sikiökalvojen puhkeaminen h 39+1. Alatiesynnytys h 39+2.	22,5	1 annos penisilliiniä 2,5 tuntia ennen syntymää	Iho kellakka, hieman jäykkä lapsi. GBS -infektioepäily. Ei pysyviä haittoja.	
Tapaus 8	Ei klinisiä riskitekijöitä; Ennenaikainen sikiökalvojen puhkeaminen h37+3. Alatiesynnytys h37+3.	11,3	Ei annettu	Valittelevainen, käsittelyarka. Hengitys tihtynyt ja ponnistelemaa. Iho sinertävä. Pulmonaalihypertensio. Lämpöilvä. Veriviljelyssä GBS ja staphylococcus species. Ei pysyviä haittoja.	
Tapaus 9	Ei tiedossa olevia riskitekijöitä. Alatiesynnytys h38+0.	12,2	Ei annettu	Käsittelyarka, kiukkuinen. Veriviljelyssä GBS. Ei pysyviä haittoja.	
Tapaus 10	Ei tiedossa olevia riskitekijöitä. Alatiesynnytys h38+3.	1,7	Ei annettu	Tihtynyt hengitys, itkuinen. Lievää lämpöilvää (37,1). Veriviljelyssä GBS. Ei pysyviä haittoja.	

4. POHDINTA

TAYS:ssa viljelyseulontaan siirtyminen vähensi vastasyntyneiden varhaisen GBS-infektion esiintyvyyttä. Tämä todennäköisesti johtuu siitä, että viljelyseulonnan myötä saavutettiin suurempi osa riskipopulaatiosta. Lisäksi viljelyseulonta on selkeämpi kuin riskitekijälähtöinen ehkäisystrategia: profylaksi annetaan, jos viljelytulos on positiivinen, eikä tällöin tarvitse punnita riskitekijöitä. Näin antibioottiprofylaksia aloitetaan todennäköisemmin ja aikaisemmin sitä tarvitseville, jolloin myös suositusten mukainen annostelu toteutuu todennäköisemmin kuin riskitekijälähtöisesti hoidetuilla naisilla.

Aiemmissa kansainvälisissä tutkimuksissa on todettu, että viljelyseulonta on tehokkaampi varhaisen GBS-infektion ehkäisyssä kuin riskitekijälähtöinen (11,12). Taminaton meta-analyysin mukaan yleinen raskaana olevien naisten viljelyseulontastrategia on turvallinen ja tehokas. Myös Yhdysvaltojen CDC (Centers for Disease Control and Prevention) sekä Suomen THL suosittavat viljelyseulontaa ja synnytyksenaikaista mikrobilääkeprofylaksia GBS-infektioiden ehkäisyyn (7,10). Profylaksi tulee muistaa antaa viljelystrategiaa toteutettaessa myös ennenaikaisesti synnyttävälle ja niille, joilla on riskitekijöitä, mutta joiden viljelytulos ei ole vielä tiedossa synnytyksen alkaessa. Myös viljelynegatiivisen äidin lapsi voi saada GBS-sepsiksen bakteerin ajoittaisen esiintymisen vuoksi, joten kaikilla oireisilla äideillä ja lapsilla on muistettava GBS-infektion mahdollisuus.

Kaikki ehkäisystrategiat vähentävät GBS-infektioiden ilmaantuvuutta verrattuna siihen, että ei noudateta mitään ehkäisystrategiaa (3,4,5,6). HYKS:ssa siirryttiin vuonna 2006 toteuttamaan määrätietoisesti riskitekijälähtöistä ehkäisystrategiaa, ja näin saatiin varhaisen GBS-infektion esiintyvyys puolitettua. Kaikki riskisynnyttäjät eivät HYKS:ssakaan kuitenkaan saaneet profylaksia ja todennäköisesti profylaksiohjeen noudattaminen väheni jonkin verran seurannan aikana ja samalla GBS-infektion esiintyvyys lisääntyi (11). TAYS:ssa riskitekijälähtöisen ehkäisystrategian aikana profylaksiohjeita ei noudatettu johdonmukaisesti eivätkä kaikki riskiryhmiin kuuluvat äidit saaneet tarvitsemaansa antibioottiprofylaksia täysin suositusten mukaisesti. Tutkimuksen alkupuoliskolla neljällä seitsemästä varhaisen GBS-infektion saaneiden lapsien äideistä ei ollut kliinisiä riskitekijöitä ja viljelytulosten puuttuessa synnytyksen aikainen antibioottiprofylaksia jäi

joko kokonaan saamatta tai puutteelliseksi. Osa näistä GBS-infektiotapauksista olisikin luultavasti voitu ehkäistä viljelyseulonnalla, jolloin antibioottihoito olisi aloitettu aikaisemmin ja todennäköisemmin viljelytulosten ollessa tiedossa. Viljelyvastauksen tulisikin olla tiedossa ennen synnytystä, jotta profylaksi osataan kohdentaa oikein ja aloittaa ajoissa.

Tutkimuksemme heikkoutena oli retrospektiivinen tutkimusasetelma, jossa infektiot etsittiin sairaalan tietojärjestelmistä diagnoosikoodin avulla. Rekisteritutkimuksen tietojen luotettavuus sekä tietojen luokittelu voivat vaihdella eri aikoina, koska potilastietojen kirjaaminen on voinut olla puutteellista. Pyrimme minimoimaan tätä puutetta tarkastamalla kaikki veriviljelypositiiviset GBS-infektiot myös laboratorion tietojärjestelmistä. Olennaisia muutoksia vastasyntyneiden tai äitien diagnoosinasetuskäytännöissä ei ollut vertailemamme kahden ajanjakson aikana, joten mielestämme vastasyntyneiden GBS-infektion tiedot ovat luotettavat. Sen sijaan emme pystyneet tapaus tapaukselta varmistamaan äitien tai lasten muiden infektiopäilyjen oikeellisuutta. Prospektiivinen tutkimus antaisi paremmin tietoa profylaksin vaikutuksesta äitien ja lasten infektiosairastavuuteen. Seuranta-aika saattoi olla taudin harvinaisuuteen nähden liian lyhyt ja tilastollinen merkitsevyys saattoi johtua vaihtelusta infektioiden vuosittaisessa määrässä. Kyseessä on vain yhden synnytyssairaan aineisto ja tarvitaan laajempia tutkimuksia varmistamaan tämän tutkimuksen päätelmät.

Infektionäytteen ottamisessa vastasyntyneeltä voi silloin tällöin olla teknisiä vaikeuksia, jolloin bakteeriviljelyyn tarvittavaa verimäärää ei saada. Tällöin bakteremia voi jäädä toteamatta. Myös likvorinäyte voi jäädä saamatta teknisten vaikeuksien vuoksi ennen antibioottilääkityksen aloittamista tai siitä joudutaan luopumaan lapsen huonokuntoisuuden vuoksi. Esimerkiksi lapselta, joka kuoli GBS-sepsikseen, ei voitu ottaa likvorinäytettä. Tutkimuksen lopputulokseen näytteenottovaikeudet kuitenkin eivät vaikuttane, sillä ongelmat olivat samat koko tutkimusajanjakson. Bakteremia voi jäädä toteamatta myös äidin saaman antibioottiprofylaksin takia, jolloin lapsi saa sepsiksen kaltaisen infektion, mutta veriviljelyt jäävät negatiivisiksi. Kaksi tällaista tapausta, joiden äidit olivat GBS-positiivisia ja saivat penisilliiniprofylaksin (vuosina 2010 ja 2011, molemmat riskitekijälähtöisen ehkäisystrategian aikakaudelta), suljettiin pois tästä tutkimuksesta, koska tilan ei voitu varmasti osoittaa johtuvan GBS:stä.

Tässä tutkimuksessa käytettiin suoraa maljaviljelyä selektiiviselle streptokokkimaljalle ilman edeltävää rikastusta (9). Tämän viljelyn herkkyys rikastukseen verrattuna on huonompi. Menetelmien välinen ero näkyy erityisesti kyvyssä todeta pieniä bakteerimääriä. Suoralla viljelyllä vastaus saadaan nopeammin ja se on kustannuksiltaan edullisempi. Viljelystrategiaan siirtymisen jälkeen suoran maljaviljelyn käyttö profylaksian tukena näytti tämän lyhyehkön seuranta-ajan puitteissa vähentävän vastasyntyneiden infektiota.

PCR-pohjaiset pikatestit ovat herkempiä ja tarkempia kuin bakteeriviljelyt (3), mutta toistaiseksi vielä kalliita. Tulevaisuudessa testien hinnan laskiessa niistä saattaa tulla vallitseva osoitusmenetelmä, sillä 35.–37. raskausviikolla tehdyn viljelyn tulos voi muuttua synnytykseen mennessä (1). PCR-testejä käytetään jo nyt joissain Suomen sairaaloissa. Erityisesti ennenaikaisissa synnytyksissä, joissa viljelyä ei ole ehditty tehdä tai sen tulos ei ole tiedossa, PCR-testeistä saattaa olla hyötyä. PCR-testiä käytettäessä ei saada selville bakteerin antibioottiherkkyyttä, ja nopeasti etenevissä synnytyksissä antibioottiannosta ei välttämättä ehditä antaa. Lisäksi voidaan pohtia, onko PCR-pohjainen GBS:n osoittaminen joissakin tapauksissa jopa liian herkkä, sillä testi saattaa tulla positiiviseksi tilanteissa, joissa hyvin vähäisellä bakteerimäärällä ei välttämättä ole kliinistä merkitystä. Samaa asiaa voidaan pohtia myös seulontaviljelyn rikastusmenetelmässä.

Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella saatiin viljelyseulonnan kattavuus lähes täydelliseksi hieman yli vuoden aikana. Seulontanäytteet on suurimmaksi osaksi otettu Fimlabin näytteenottopisteissä. Tietoomme ei ole tullut erityisiä ongelmia. Seulonnan kattavuuden noustessa myös G-penisilliinin kulutus nousi. Penisilliinin kulutuksen kasvu korreloi GBS-positiivisten äitien lukumäärän kasvun ja heidän saamansa antibioottiprofylaksin kanssa. Tämä tukee HYKS:ssa tehdyn tutkimuksen (11) päätelmää, että G-penisilliinin kulutuksen avulla voidaan seurata profylaksian toteutumista. Toistaiseksi on kuitenkin vaikea saada tietojärjestelmistä tarkkaa tietoa penisilliiniä saaneiden synnyttäjien määrästä tai siitä, kuinka asianmukaisesti penisilliini on annettu. Niinpä emme pystyneet tarkasti laskemaan GBS-positiivisten äitien saamaa profylaksia. Parantunut GBS-profylaksi ei vähentänyt vastasyntyneiden muiden infektioiden tai infektioepäilyjen määrää, mutta äitien synnytyksenjälkeinen infektiosairastavuus näytti pienenevän. Todennäköisesti tämä väheneminen on todellista, sillä siihen viittaavat sekä diagnosoitujen infektioiden määrän lasku että kefuroksiimin kulutuksen väheneminen puerperaaliosastoilla. Toistaiseksi on epäselvää, liittyisikö GBS-profylaksin antama äidin infektiosuoja mikrobilääkitystä synnytyksen aikana saaneiden

naisten suurempaan osuuteen vai siihen, että GBS-positiivisilla profylaksi aloitettiin varhaisemmin ja annettiin tehokkaammin.

Tutkimuksemme osoitti siis, että viljelyyn perustuva ehkäisystrategia on Pirkanmaalla tehokkaampi varhaisen GBS-infektion esiintyvyyden vähentämisessä kuin riskitekijälähtöinen ehkäisystrategia. G-penisilliiniprofylaksin lisääntynyt käyttö vähensi myös äidin puerperaali-infektioiden esiintyvyyttä, mutta asia vaatii vielä lisätutkimuksia tulosten varmentamiseksi. Tutkimuksessamme emme verranneet ehkäisystrategioiden kustannuksia. Voimme kuitenkin todeta, että merkittävän infektiosairastavuuden pieneneminen saavutettiin aiempaan nähden kaksinkertaisella bakteeriviljelyiden määrällä ja kaksinkertaisella profylaktisen G-penisilliinin kulutuksella.

LÄHTEET

- 1 Uotila J, Lyytikäinen O. Vastasyntyneen varhaisen B-ryhmän streptokokki-infektion ehkäisy. *Suom Lääkäril* 2012;67:3768–72.
- 2 Lyytikäinen O, Nuorti P, Halmesmäki E ym. Vastasyntyneiden GBS-taudin ehkäisy – asiantuntijaryhmän suositus. *Suom Lääkäril* 2006;61:4821–4.
- 3 Hovi S, Lyytikäinen O, Autti-Rämö I ym. B-ryhmän streptokokkitaudin ehkäisy vastasyntyneillä. Toimintamallien vertailu. *Finohtan raportti* 31/2007.
- 4 Gibbs RS, Schrag S, Schuchat A. Perinatal infections due to group B Streptococci. *Am Coll Obstet Gynecol* 2004;104:1062–76.
- 5 Nandyal RR. Update on Group B Streptococcal Infections. Perinatal and neonatal periods. *J Perinatal & Neonatal Nursing* 2008;22:230–7.
- 6 Heath P, Schuchat A. Perinatal group B streptococcal disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2007;21:411–24.
- 7 Verani J, McGee L, Schrag S ym. Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;591-36.
- 8 Daniels JP, Gray J, Pattison HM ym. Intrapartum tests for group B streptococcus: accuracy and acceptability of screening. *BJOG* 2011; 118:257–65.
- 9 Siljander T, Lyytikäinen O, Vähäkuopus S ym. GBS-seulontakäytännöt Suomessa epäyhtenäiset. *Moodi* 2013;3:96–8.
- 10 Kansallinen äitiyshuollon asiantuntijaryhmä. Klemetti R, Hakulinen-Viitanen T, toim. Äitiysneuvolaopas. Suosituksia äitiysneuvolatoimintaan. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos THL 2013;101–2.
- 11 Skogberg K, Halmesmäki E, Sainio S ym. Vastasyntyneiden varhainen B-ryhmän streptokokkitauti pääkaupunkiseudulla. *Suom Lääkäril* 2009;64:3749–53.
- 12 Schrag S, Zell E, Lynfield R ym. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002;347:233–9.
- 13 Taminato M, Framm D, Torloni M ym. Screening for group B Streptococcus in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Rev Lat Am Enfermagem* 2011;19:147–8.